

REC'D 03 SEP 1999

WIPO PCT

PCT/JP99/03970

20.08.99

日 本 国 特 許 庁

PATENT OFFICE

JAPANESE GOVERNMENT

EKU

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日

Date of Application:

1998年 7月28日

出 願 番 号

Application Number:

平成10年特許願第213050号

出 願 人

Applicant (s):

日本メジフィジックス株式会社

入

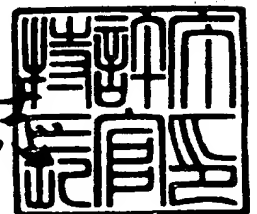
**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

1999年 7月16日

特許庁長官
Commissioner,
Patent Office

伴佐山 建



出証番号 出証特平11-3050819

【書類名】 特許願

【整理番号】 9803

【提出日】 平成10年 7月28日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A61K 49/00
A61K 49/04
A61K 51/00

【発明の名称】 スカラー結合により磁気共鳴診断が可能な医療用薬剤

【請求項の数】 14

【発明者】

 【住所又は居所】 東京都千代田区九段北1丁目13番5号 日本メジフィジックス株式会社東京本部内

 【氏名】 鷺野 弘明

【発明者】

 【住所又は居所】 千葉県袖ヶ浦市北袖3番地1 日本メジフィジックス株式会社創薬研究所内

 【氏名】 新村 俊幸

【発明者】

 【住所又は居所】 千葉県袖ヶ浦市北袖3番地1 日本メジフィジックス株式会社創薬研究所内

 【氏名】 中谷 暁

【発明者】

 【住所又は居所】 千葉県袖ヶ浦市北袖3番地1 日本メジフィジックス株式会社創薬研究所内

 【氏名】 藤元 千恵子

【発明者】

 【住所又は居所】 千葉県袖ヶ浦市北袖3番地1 日本メジフィジックス株式会社創薬研究所内

 【氏名】 田中 昭広

【発明者】

【住所又は居所】 千葉県袖ヶ浦市北袖3番地1 日本メジフィジックス株式会社創薬研究所内

【氏名】 世利 重実

【発明者】

【住所又は居所】 千葉県袖ヶ浦市北袖3番地1 日本メジフィジックス株式会社創薬研究所内

【氏名】 岩井 久美子

【特許出願人】

【識別番号】 000230250

【郵便番号】 662

【住所又は居所】 兵庫県西宮市六湛寺町9番8号

【氏名又は名称】 日本メジフィジックス株式会社

【代表者】 瀬田 春生

【電話番号】 0798-26-7006

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 055310

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【ブルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 スカラー結合により磁気共鳴診断が可能な医療用薬剤

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 化学構造中に少なくともひとつの $-^{17}\text{OH}$ 、 $-^{14}\text{NH}$ 、あるいは $-^3\text{SH}$ のいずれかを有する化合物であって、上記の ^{17}O 、 ^{14}N 、あるいは ^{33}S は、結合するプロトンに緩和効果を与え、このプロトンが生体内の対象とする器官あるいは組織の生体成分中のプロトンと交換することにより、緩和効果を伝搬し、核磁気共鳴による検出を可能とした化合物、
を含有することを特徴とする医療用薬剤。

【請求項 2】 生体内の対象とする器官あるいは組織の生体成分が水、乳酸、あるいはN-アセチルアスパラギン酸である請求項 1 に記載の医療用薬剤。

【請求項 3】 医療用薬剤が、治療薬、滋養強壮薬、血液・体液用薬、又は検査用薬から選択される請求項 1 あるいは 2 に記載の医療用薬剤。

【請求項 4】 血液・体液用薬が輸液である請求項 3 に記載の医療用薬剤。

【請求項 5】 検査用薬がX線造影剤、MRI造影剤、超音波造影剤あるいは放射性医薬品である請求項 3 に記載の医療用薬剤。

【請求項 6】 化学構造中に少なくともひとつの $-^{17}\text{OH}$ 、 $-^{14}\text{NH}$ 、 $-^{33}\text{SH}$ を含有する化合物が、医療用薬剤の有効成分、添加物又は溶剤である請求項 1 から 5 のいずれかに記載の医療用薬剤。

【請求項 7】 医療用薬剤の有効成分が糖類である請求項 6 に記載の医療用薬剤。

【請求項 8】 医療用薬剤の有効成分である糖類がグルコースである請求項 7 に記載の医療用薬剤。

【請求項 9】 医療用薬剤の有効成分がアミノ酸である請求項 6 に記載の医療用薬剤。

【請求項 10】 溶剤が水性溶剤である請求項 6 に記載の医療用薬剤。

【請求項 11】 溶剤が水である請求項 1 から 10 のいずれかに記載の医療用薬剤。

【請求項 12】 医療用薬剤がドラッグ・デリバリー・システムの素材によ

り加工されている請求項 1 から 12 のいずれかに記載の医療用薬剤。

【請求項 13】 ドラッグ・デリバリー・システムの素材がリポソームである請求の項 12 に記載の医療用薬剤。

【請求項 14】 化学構造中に少なくともひとつの $-^{17}\text{OH}$ 、 $-^{14}\text{NH}$ 、あるいは $-^3\text{SH}$ のいずれかを有する化合物であって、上記の ^{17}O 、 ^{14}N 、あるいは ^{33}S は、結合するプロトンに緩和効果を与え、このプロトンが生体内の対象とする器官あるいは組織の生体成分中のプロトンと交換することにより緩和効果を伝搬する現象を、核磁気共鳴イメージング、核磁気共鳴スペクトル又は緩和時間にて測定される請求項 1 から 13 のいずれかに記載の医療用薬剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、核磁気共鳴法によって検出可能な医療用薬剤に関するものであり、特にスカラー結合により、構造中の水素原子 ^1H のプロトンに緩和効果を与える化合物を含有する医療用薬剤に関する。

【0002】

【従来技術】

医薬品が人類に与えてくれる恩恵の偉大さは誰しも認めているものの、それは生命の維持に必須な成分ではなく、生体異物である医薬品の場合は、生体必須成分のように体内で必要とする器官や組織に選択的に運ばれていく仕組みを持ち合わせていない。このため、生体内に投与された医薬品は目的とする部位のみならず、生体内の至る所に分布することになる。

【0003】

従って、多くの医薬品は効果の点で決して効率的でないばかりか、多かれ少なかれ副作用をも引き起こすことになる。ましてや患者ごとの病態は一律なものではないため、その分布動態は一層複雑になってしまい、患者ごとに、本当に有効な医薬品の選択、及びその効果の予測や副作用を含めた予後を推定することは困難である。例えば、通常、医療行為において常用量と称している服用量ですら、わずかな数百症例によって実施された臨床試験の結果であったり、また医師の直観

と経験によって蓄積された結果に頼っているといっても過言ではなく、患者毎に医薬品の不要な分布に基づく作用を抑えて、目的とする有効な作用を最大限に引き出すことができる客観的な手段を持ち得ないのが現状である。すなわち、医薬品がターゲットする器官や組織に、どのように、そしてどの位運ばれていくのかが不明であることに問題がある。

【0004】

現代医療は非常に多くの周辺科学技術によって支えられている。特に、X線診断法、核磁気共鳴診断法、超音波診断法、あるいは核医学診断法などをはじめとする画像診断法の進歩は著しい。しかも、各々に適した診断用医薬品も種々開発されつつあり、それら診断用医薬品の循環、分布などの生体内動態をリアルタイムに外部から把握することができるようになってきた。しかしこの場合、既存の診断用医薬品は、その体内動態に基づいて生体内病変部を正確に特定したり病変を同定することはできるものの、診断後、実際に使用されるべき治療用医薬品の適切な選択や効果予測などに対してほとんど示唆を与えるものではない。それでも近年、例えば、核医学診断法のひとつであるポジトロン・エミッション・トモグラフィー（PET）用の造影剤としてグルコース・アナログである2-フルオロ（¹⁸F）-2-デオキシ-D-グルコースが医療現場に登場しはじめている。しかし、既存の医薬品であるグルコースに構造的に類似しているとはいえ、厳密な意味でのグルコースの体内動態を反映していないし、使用目的も腫瘍の診断など、医薬品としてのグルコースを使用する際の情報収集の手段としては用いられない。さらに放射性であるという問題点もある。

【0005】

さて、生体内を非破壊的に外部から観察できるいくつかの画像診断法のうち、核磁気共鳴診断法には他の画像診断法には見られない多くの特長がある。特に、従来のX線CTに比べ、軟部組織間のコントラストが高いため脳、心臓、肝臓、腎臓などの軟部組織内の識別能が非常に高い点である。また、任意方向の断層撮像ができることや血流情報が得られる点など、医薬品の体内挙動を追跡する場合には好都合である。しかも、その測定装置はすでに多くの医療機関で使用されており、PETの測定装置のように設置医療機関が限られていて使用が制限されること

もない。

【0006】

その原理は、例えば、水素原子 ^1H の共鳴周波数に応じた高周波磁場をパルス状に照射すると、原子核レベルで共鳴現象を起こし、共鳴信号を放出して、生体内に水として存在する水素のプロトンの分布状態を画像化するものである。明らかに、X線診断法や核医学診断法のような放射線被爆もない。

【0007】

一方、核スピンの1以上の四極子核を有する元素、例えば ^{17}O は、結合する水素原子 ^1H のプロトンとのスカラー結合相互作用により、プロトンの画像化の基になる横緩和時間(T_2)を短縮することが報告された(S.Meiboom, J.Chem. Phys., 39, 375, 1961)。この技術を利用して、荒井らは、 $^{17}\text{O}_2$ の代謝物の一部として生じる水 H_2^{17}O の分布を画像化するために、 $^{17}\text{O}_2$ を過フッ化合物と乳化剤に混合して生体内に投与する方法を開示している(特表平3-500896)。しかし、当該発明者である荒井らのその後の研究により、 $^{17}\text{O}_2$ 代謝による信号強度の変化と代謝機能の状態とは必ずしも一致せず、代謝物である H_2^{17}O の画像化が良好になしえないことが言及されている(特開平6-22936)。

【0008】

また、スカラー結合相互作用によるプロトンの高感度な画像化に対して、幾つかの試みがなされている。例えば、Navonらは H_2^{17}O を用いた ^{17}O 照射併用による測定法を開発している(US5479924)。

【0009】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、医薬品の、主に治療面での患者の個別化の基盤となる個体差医学がいまだ科学的に確立していないという上記の問題を克服し、疾患に使用される医療用薬剤が、投与された患者毎に、その生体内で必要とする器官や組織に有効に循環、分布していることが事前に、あるいは治療薬投与と同時に核磁気共鳴法により外部から検出できる生理的に許容できる医療用薬剤を提供することを目的とする。当該医療用薬剤は、核磁気共鳴イメージング、核磁気共鳴スペクトル又は緩和時間の測定に使用され得る。

【0010】

【課題を解決するための手段】

上記の目的を達成するために、本発明者らは鋭意検討を行った結果、医療用薬剤に含まれる各構成成分のうち、その化学構造中に少なくともひとつの-OH、-NH、あるいは-SHのいずれかを有する化合物が含まれる場合には、スカラー結合を利用した核磁気共鳴法により、その医療用薬剤自身が生体内における循環や分布を患者毎に提供し得る動態診断剤に成りうることを見出した。

【0011】

即ち、本発明は、化学構造中に少なくともひとつの ^{17}OH 、 ^{14}NH 、あるいは ^{33}SH のいずれかを有する化合物であって、上記の ^{17}O 、 ^{14}N 、あるいは ^{33}S は、結合する水素 ^1H のプロトンに緩和効果を与え、このプロトンが生体内の対象とする器官あるいは組織の生体成分中のプロトンと交換することにより、緩和効果を伝搬し、核磁気共鳴法による検出を可能とした化合物、を含有することを特徴とする医療用薬剤である。

上記生体内の対象とする器官あるいは組織の生体成分は、通常、水であるが、乳酸、あるいはN-アセチルアスパラギン酸等であってもよい。

また、核磁気共鳴法による検出とは、当該医療用薬剤に含まれる上記化合物中の ^{17}O 、 ^{14}N 、あるいは ^{33}S が、結合する水素 ^1H のプロトンに緩和効果を与え、このプロトンが生体内の対象とする器官あるいは組織の生体成分中のプロトンと交換する現象を、プロトンを検出核とした核磁気共鳴イメージング、核磁気共鳴スペクトル又は緩和時間にて測定することを意図する。

【0012】

【発明の実施の形態】

本発明による医療用薬剤は、その化学構造中に少なくともひとつの-OH、-NH、あるいは-SH基のいずれかを有する化合物を構成成分として含む薬剤から選択される。さらに、それぞれの基を形成するO、N、あるいはS原子の全部、あるいは一部がそれぞれのアイソトープ ^{17}O 、 ^{14}N 、あるいは ^{33}S によって置換されている。よって、当該医療用薬剤の合成には、-OH、-NH、あるいは-SH基が導入されるもとなる原料または中間体のO、N、あるいはS原子の全部、あるいは一部がそ

それぞれの安定同位体 ^{17}O 、 ^{14}N 、あるいは ^{33}S によって置換されているものを用いて、医療用薬剤の公知の方法によって合成することができる。なお、 ^{17}O は、天然には0.04%と希薄にしか存在しないが、 ^{17}O の分離及び ^{16}O の ^{17}O による富化自体は、本発明の対象ではない。これに関しても、例えば重水に分留、電気分解、レーザー（同位体）分離を含むいくつかの方法が文献に記載されている。

【0013】

本発明が解決しようとする課題が理解されれば、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}$ 、あるいは $-\text{SH}$ 基の O 、 N 、あるいは S 原子の全部、あるいは一部がそれぞれの安定同位体 ^{17}O 、 ^{14}N 、あるいは ^{33}S によって置換される化合物を含有する当該医療用薬剤の選択は、本発明の目的が達しうる範囲で当業者が選択し得るものであり、治療上あるいは検査上の目的に応じて、任意の望ましい既存の医療用薬剤を用いることができる。具体的には、中枢神経系用薬、循環器系用薬、消化器系用薬、泌尿器・生殖器用薬、腫瘍用薬のような治療薬、滋養強壮薬、輸液のような血液・体液用薬、又はX線造影剤、MRI造影剤、超音波造影剤あるいは放射性医薬品のような検査用薬から患者個人の病態に応じて自由に選択されてよい。なお安定同位体元素の ^{17}O や ^{33}S はそれぞれ通常の酸素 ^{16}O や硫黄 ^{32}S と全く同じ化学的性質を有するため、生体内においても異質な動態を示すことはない。なおまた、上記の置換される化合物は、医療用薬剤の有効成分、添加物又は溶剤のいずれであってもよい。具体的には、有効成分が糖類、特にグルコース、やアミノ酸等は好適である。また、溶剤としては、水性溶剤、特に水が好ましい。これらは各医療用薬剤の組成比に従って配合されてよい。また、剤形も各医療用薬剤に従い、液剤でも用時溶解する凍結乾燥品であってもよい。さらに、ドラッグ・デリバリー・システムの素材、例えば、リポソーム等で加工されていてもよい。

【0014】

かくして得られた医療用薬剤は、各医療用薬剤の決められた投与経路に従って投与される。例えば、静脈内、動脈内、筋肉内あるいは経口的に投与されるが、場合により経皮的に投与してもよい。本発明の医療用薬剤の投与は、医療用薬剤を選択したり、あるいは効果の推定を行ったりする場合には、医療用薬剤の本格的な投与に先立って行ってよい。また、医療用薬剤が目的とする器官や組織に適

切に循環、分布していることを治療薬投与と同時にモニターしたい場合などは、医療用薬剤の全部または一部に本発明の医療用薬剤を使用する。

【0015】

本発明の医療用薬剤自身の投与量は、医療用薬剤の用途、 ^{17}O 、 ^{14}N 、あるいは ^{33}S の富化度あるいは測定手段となる核磁気共鳴法の種類に応じて適切に選択されてよい。測定手段となる核磁気共鳴法は、プロトンを検出核とした核磁気共鳴法であればどんな方法でもよいが、核磁気共鳴イメージング、核磁気共鳴スペクトル又は緩和時間の測定が好ましく、特に、汎用的である核磁気共鳴イメージングが好ましい。実際に参考となる試験例として実施した、本発明者らによるラット脳虚血モデルを使用した H_2^{17}O (^{17}O 含量：約89%) の分布実験では、医学診断上、一般的な撮像法であるT2強調スピン・エコー法（プロトンを検出核とした核磁気共鳴イメージング）にて、組織灌流差に基づいたイメージ像が得られた。更には、例えば ^{17}O 照射併用の核磁気共鳴イメージングによれば感度が向上してより好ましい。

【0016】

例えば、経皮経肝的に純エタノールを肝癌内に注入して癌細胞を凝固壊死させる肝癌の経皮的局所療法（PEIT）では、エタノールが拡散しすぎて正常肝細胞までも凝固壊死させてしまう可能性が高い。例えば、核磁気共鳴装置下で、エタノールの ^{-16}OH 基の全部、あるいは一部を ^{17}O にて置換した当該医療用薬剤を注入、画像観察することにより、注入範囲を癌細胞のみに制限した治療が可能となる。変形性膝関節症に関節腔内投与されるヒアルロン酸ナトリウムも、例えば、同様の目的により使用され得る。

【0017】

また、一方、例えば、輸血の代替として水分の補給という観点から使用される輸液の場合には、生体全身にどのように行き渡るかが重要となる。例えば、電解質輸液においては、含有する電解質の種類や濃度に種々のものがあり、病態改善に当たっては、患者ごとに医薬品が選択されることになる。その際には、溶剤である水の全部あるいは一部を ^{17}O にて置換した当該医療用薬剤を使用することにより、患者毎の病態改善に当たって、どの組成の電解質輸液を使用すべきか判

断することも可能になる。

【0018】

【実施例】

次に、実施例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明の技術範囲がこれらに限定されるものではない。

【0019】

(実施例1) [3-¹⁷OH] グルコースの合成

メチル-4,6-O-ベンジリデン- α -D-アロピラノシド20g(0.07mol)をピリジン108mlに溶解したところ、薄黄色溶液になった。この溶液を冷却しながら塩化p-トルエンスルホニル43g(0.23mol)を15分以上かけて加え、30℃で48時間攪拌した。反応溶液は薄茶色になり、白色の沈殿物を生じた。この反応溶液を氷水中に注ぎ、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を分離し、5%硫酸、4%炭酸水素ナトリウム溶液および水で順次洗浄した。クロロホルム層を乾燥(MgSO₄)し、蒸発乾固させた。黄色シロップ状の残分をエタノールから再結晶させて、白色固体を得た。収量32g(収率79%)。

この2,3-ビス(0-p-トルエンスルホニル)誘導体31g(0.05mol)をクロロホルム350mlに溶解し、28%ナトリウムメトキシドのメタノール溶液35mlとメタノール65mlを混合したものを加えた。穏やかに攪拌しながら、室温に48時間保った後、水300mlで希釈した。クロロホルム層を分離し、2回水洗後、さらに乾燥(MgSO₄)し、蒸発乾固させた。得られた残分をクロロホルム-エーテルから結晶化させ、白色固体を得た。

このメチル-2,3-アンヒドロ-4,6-O-ベンジリデン- α -アロピラノシド5.29g(20mmol)にTHF500mlを加え、攪拌しながらNafion-H 1gと水(¹⁷O、¹⁷O含量:10%)1gをゆっくり加え、室温で一晩攪拌した。不溶解分とNafion-Hを吸引濾過により除き、濾液を減圧乾固したところ、白色固体を得た。この白色固体を加水分解して[3-¹⁷OH]グルコース1.4gを得た。

【0020】

(実施例2) 水(¹⁷O)を溶剤とした体液用薬(術後回復液)の調製

術後早期の水分・電解質の全身用補給剤として使用される術後回復液である「

KN補液4A」(大塚製薬工場製)の組成に従い調製した。塩化ナトリウム0.234g、ブドウ糖8.002gおよび乳酸ナトリウムに水(^{16}O)を加えて100mlとした。このうち0.5mlを採り、10.5%の ^{17}O を含有した水を等量加えて、 ^{17}O 含水KN補液4Aを調製した(^{17}O 含量:5.25%)。

【0021】

(実施例3) $[1-^{17}\text{OH}]$ グルコース水溶液のファントム撮像

市販の $[1-^{17}\text{OH}]$ グルコースを62.55mg/mlの濃度になるように水を加えて調製した。対照として、グルコース(^{16}O)を62.9mg/mlの濃度に調製した。これらをガラス・チューブに封入し、2テスラの核磁気共鳴イメージング装置OmegaCSIにて撮像した。エコー時間を200msecに設定した際の $[1-^{17}\text{OH}]$ グルコース水溶液、及びグルコース(^{16}O)水溶液の信号強度比は、それぞれ79.3及び93.1であった。 $[1-^{17}\text{OH}]$ グルコースは、分布した組織の水プロトンにスカラー結合により緩和効果を与える化合物に成り得ることが明らかとなった。

【0022】

(実施例4) 水(^{17}O)を溶剤とした体液用薬(術後回復液)の緩和時間の測定
実施例2で得られた ^{17}O 含水KN補液4A(^{17}O 含量:5.25%)の緩和時間を測定した。対照として、水(^{16}O)のみを溶剤として調製したKN補液4A(^{17}O 含量:天然存在比)を用いた。JNM-FSE-60型パルスNMR装置を用いて、CPMG法により緩和時間を測定した。その結果、 ^{17}O 含水KN補液4Aの緩和時間は $181.19 \pm 0.50\text{msec}$ となり、対照である ^{16}O 含水KN補液4Aの緩和時間 $626.36 \pm 1.01\text{msec}$)よりも有意に短縮された。以上、スカラー結合により水プロトンに緩和効果を与える効果的な医療用薬剤 ^{17}O 含水KN補液4Aが調製し得た。

【0023】

(実施例5) 純エタノール(^{17}OH)の水中における緩和時間の測定

市販の純エタノール(^{17}OH 、 ^{17}O 含量:10%)0.2mlを水(^{16}O)0.2mlに混和した(エタノール濃度として50%)。対照として純エタノール(^{16}OH)にて同様に混和したものを調製した。JNM-FSE-60型パルスNMR装置を用いて、CPMG法により両試料の緩和時間を測定した。その結果、純エタノール(^{17}OH)希釈水の緩和時間は $420.22 \pm 0.99\text{msec}$ となり、対照である純エタノール(^{16}OH)の緩和時間(7

79.12±4.91msec) よりも有意に短縮された。純エタノール (^{17}OH) は、投与後、分布した際に、組織の水プロトンにスカラー結合により緩和効果を与える医療用医薬品に成り得ることが明らかとなった。

【0024】

【発明の効果】

本発明により、疾患に使用される医療用薬剤が、投与された患者毎に、その体内で必要とする器官や組織に有効に循環、分布していることが事前に、あるいはリアルタイムに核磁気共鳴により外部から検出できる医療用薬剤を提供することが可能となり、さらには、医薬品の、主に治療面での個別化の基盤となる個性差医学の確立が可能となる。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 医薬品の、主に治療面での患者の個別化の基盤となる個体差医学がいまだ科学的に確立していないという問題を克服すべく、疾患に使用される医療用薬剤が、投与された患者毎に、その生体内で必要とする器官や組織に有効に循環、分布していることを事前に、あるいは治療薬投与と同時に核磁気共鳴法により外部から検出できる生理的に許容できる医療用薬剤を提供する。

【解決手段】 化学構造中に少なくともひとつの $-^{17}\text{OH}$ 、 $-^{14}\text{NH}$ 、あるいは $-^3\text{SH}$ のいずれかを有する化合物であって、上記の ^{17}O 、 ^{14}N 、あるいは ^{33}S は、結合するプロトンに緩和効果を与え、このプロトンが生体内の対象とする器官あるいは組織の生体成分中のプロトンと交換することにより、緩和効果を伝搬し、核磁気共鳴による検出を可能とした化合物を含有することを特徴とする医療用薬剤。

【選択図】 なし

特平 10-213050

【書類名】

職権訂正データ

【訂正書類】

特許願

<認定情報・付加情報>

【特許出願人】

申請人

【識別番号】

000230250

【住所又は居所】

兵庫県西宮市六湛寺町9番8号

【氏名又は名称】

日本メジフィジックス株式会社

特平10-213050

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000230250]

1. 変更年月日	1990年 8月29日
[変更理由]	新規登録
住 所	兵庫県西宮市六湛寺町9番8号
氏 名	日本メジフィジックス株式会社